Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hort

Histologische Veränderungen der Langerhansschen Inseln im Katzen-Pankreas bei permanenter Ischämie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ulrich H. Zimmermann
aus Arnswalde

Marburg/Lahn 1972

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hort

Histologische Veränderungen der Langerhansschen Inseln im Katzen-Pankreas bei permanenter Ischämie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ulrich H. Zimmermann
aus Arnswalde

Marburg/Lahn 1972

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am: 28.1.1972
gedruckt mit der Genehmigung
des Fachbereiches der Humanmedizin
Dekan: Prof. Dr. med. W. Dölle (Prodekan)
Referent: Prof. Dr. med. P. Schmitz-Moormann
Correferent: Prof. Dr. med. W. Hort

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	2
Ergebnisse	4
Diskussion	12
Zusammenfassung	18
Literatur	19

Einleitung

Seit der Entdeckung durch P. LANGERHANS (1869) sind die Pankreasinseln immer wieder Gegenstand intensiver Forschung gewesen. Einen breiten Raum nahmen dabei vergleichende morphologische Untersuchungen von Inselveränderungen in Abhängigkeit von der Wirkung verschiedener chemischer Stoffe ein; ebenso die Frage, ob bestimmte morphologische Bilder der Langerhansschen Inseln mit einem jeweils dafür typischen Produktions- und Sekretionsverhalten der beiden wichtigsten Inselzellhormone, dem Insulin und Glucagon, in Zusammenhang zu bringen sind (Lit. s. FIELD, 1964; FOA, 1968; PFEIFFER, 1969). Demgegenüber wurde das Verhalten der Inseln bei einer ischämischen Schädigung bisher nicht geprüft. Wir hielten es daher für angebracht, an einer Versuchsreihe über Pankreasparenchymveränderungen bei Katzen nach unterschiedlich langer permanenter Ischämie (SCHMITZ-MOORMANN, 1969,a,b,c), nachträglich die histologischen Veränderungen an den Langerhansschen Inseln zu untersuchen. Dabei interessierte uns einmal die Frage, wieweit die Folgen der Ischämie an den Inseln denjenigen am exokrinen Pankreas und an anderen Organen entsprechen. Weiterhin gingen wir der Frage nach, wie groß die Sauerstoffmangelempfindlichkeit der A- und B-Zellen in den Langerhansschen Inseln ist. Schließlich prüften wir, ob ähnliche Veränderungen, wie sie bei der Ischämie an den Inseln auftreten, auch bei Einwirkung anderer Noxen beschrieben wurden.

Material und Methode

Die Untersuchungen wurden an unausgesuchten männlichen und weiblichen Katzen(1 - 3,5 kg KG) durchgeführt. Bei Katzen ist das Pankreas zweiteilig angelegt. Die Pars duodenalis verläuft längs des aboral von der Papille gelegenen Duodenalabschnittes und wird über die A. pancreaticoduodenalis cranialis mit Blut versorgt. Die Pars lienalis liegt, ähnlich wie das menschliche Pankreas, zwischen Duodenum und Milz. Sie wird über die A. lienalis sowie über Anastomosen zu den Magengefäßen mit Blut versorgt. Eine alleinige Unterbindung der Vasa lienalia führt zu keiner Nekrose des Pankreas. Das Pancreas lienale wurde daher in Nembutalnarkose völlig skelettiert, so daß eine Blutversorgung nur noch über die Vasa lienalia erfolgte. Außerdem wurde die Milz abgetragen. Sodann wurden die Gefäße proximal des bereits abgetragenen Abgangs der Vasa gastrica dextra abgebunden und kontrolliert, ob der Pankreasschwanz pulslos und blaß-cyanotisch wurde. Das Pankreas wurde in die Bauchhöhle reponiert, die Bauchhöhle mit Schichtnähten verschlossen. In die Bauchhöhle sowie in die Naht injizierten wir Penicillin (3000 E/kg). Je drei Tiere wurden 1, 3 , 6 und 12 Stunden, 2, 3 und 7 Tage und schließlich 7 Wochen nach der Ligatur in Nembutalnarkose durch Durchtrennung der dicht oberhalb des Herzens abgehenden großen Gefäße getötet. Das entnommene Pankreas (Pancreas duodenale und Pancreas lienale) wurde gleich nach der Entnahme in Formalin fixiert und weiter zu Paraffinschnitten verarbeitet. Bei je einem Kontrolltier wurde lediglich

eine Skelettierung des Pankreas ohne folgende Unterbindung der Vasa lienalia durchgeführt. Ein Tier wurde direkt, ohne vorherige Operation, in Nembutalnarkose getötet. Folgende Färbungen wurden durchgeführt: Hämatoxylin-Eosin, Trichrom-Masson-Goldner, Chrom-Hämatoxylin-Phloxin und Insulindarstellung nach Schiebler und Schiessler (SCHIEBLER 1959).

Ergebnisse

Eine Stunde nach Anlegung der Ligatur sind in den Inseln des ischämisch geschädigten Pankreasabschnittes die A-Zellen etwas geschrumpft. Das Cytoplasma weist eine leicht verstärkte Eosinophilie auf; die Sekretgranula sind verklumpt und verstärkt anfärbbar. Die Kerne sind leicht verkleinert und weisen eine verstärkte Basophilie auf. Die B-Zellen sind etwas geschwollen und leicht vacuolisiert, ihr Gehalt an Sekretgranula ist nicht nennenswert verändert.
In dem erhaltenen Gewebe nahe der Ischämiezone sind die Inseln gleichartig verändert. Mit wachsendem Abstand von der Ligatur nimmt die Zahl der geschrumpften A-Zellen ab; jedoch lassen sie sich auch noch im Pancreas duodenale nachweisen. Bei den B-Zellen nimmt die Vacuolisierung des Cytoplasmas mit wachsendem Abstand von der Ischämiezone ab. Der Gehalt an Sekretgranula ist nicht verändert.

Drei Stunden nach Anlegung der Ligatur sieht man in der Ischämiezone bei einzelnen Inseln A-Zellen, die eine starke Verdichtung des Cytoplasmas und eine erhebliche Kernschrumpfung aufweisen. Hier liegen also Koagulationsnekrosen vor. Überwiegend weisen die A-Zellen jedoch eine leichte Schrumpfung mit einer Verdichtung und Verklumpung der α-Granula auf. Die B-Zellen sind erheblich geschwollen und lassen teilweise eine mässiggradige bis starke Vacuolisierung des Cytoplasmas erkennen. Die vacuolisierten Zellen haben ihre Sekretgranula verloren; in den anderen Zellen ist der Gehalt nicht herabgesetzt (Abb. 1a).

Die im angrenzenden Gewebe außerhalb der Ischämiezone gelegenen Inseln weisen gleichartige Veränderungen auf. In den weiter entfernt gelegenen Inseln nimmt die Zahl der geschrumpften A-Zellen ab; auch stellen sich die Granula in diesen Zellen wieder gut dar. Ebenso nimmt die Vacuolisierung und die Degranulierung der B-Zellen ab. Allerdings wechselt dieses Bild von Insel zu Insel. Man sieht nebeneinander Inseln, deren B-Zellen stark vacuolisiert sind und ihre Granula verloren haben und Inseln, die nahezu unverändert erscheinen (Abb. 1b).

Sechs Stunden nach der Ligatur besitzt in der Ischämiezone ein Teil der A-Zellen hochgradig geschrumpfte Kerne und ein verdichtetes eosinophiles Cytoplasma. Die Granula sind in diesen Zellen ebenfalls etwas verdichtet. Bei den anderen A-Zellen weist der Kern ein Ödem auf mit einer Margination des Chromatins. Das Cytoplasma dieser Zellen ist ödematös aufgelockert; die Sekretgranula stellen sich gut dar und sind nicht vermindert. Auch ein Teil der B-Zellen besitzt pyknotische Kerne während bei den anderen der Kern ödematös aufgelockert ist und eine Margination des Chromatins aufweist. Das Cytoplasma aller B-Zellen ist ödematös aufgelockert und mäßiggradig vacuolisiert. Bei einzelnen Zellen ist es bereits zu einem Zerfall des Cytoplasmas gekommen. Die Granula der B-Zellen sind weitgehend geschwunden (Abb. 2a).
Im angrenzenden, außerhalb der Ischämiezone gelegenen Gewebe, weisen die A-Zellen in einer mehrere Lobuli breiten Zone etwa zur Hälfte eine leichte Kernschrumpfung auf, während die Sekretgranula verklumpt sind. In den

übrigen A-Zellen stellen sich hin und wieder kleine Vacuolen dar, während die Sekretgranula gelegentlich etwas vermehrt sind. Bei den B-Zellen ist das Cytoplasma geschwollen und enthält mäßig viel kleine Vacuolen. Die ß-Granula sind deutlich vermindert. Mit wachsendem Abstand von der Ischämiezone nimmt die Zahl der geschrumpften A-Zellen ab. An den übrigen A-Zellen läßt sich jedoch eine leichte Vacuolisierung und eine deutliche Entspeicherung nachweisen. Nicht selten trifft man Inseln, die ihre α-Granula völlig verloren haben. Bei den B-Zellen kommt es mit wachsendem Abstand von der Ischämiezone zu einem Rückgang der Vacuolisierung. Gleichzeitig nimmt der Gehalt an Sekretgranula wieder zu, wenn auch der Normalwert nicht erreicht wird (Abb. 2b).

12 Stunden nach der Ligatur lassen sich in den Inseln des ischämischen Abschnittes nebeneinander Kernpyknosen und eine Karyolyse nachweisen. Bei den A-Zellen überwiegt die Kernpyknose; dabei ist das Cytoplasma leicht geschrumpft und stark eosinophil, die Sekretgranula sind jedoch unverändert in normaler Anzahl nachweisbar. Bei den B-Zellen wechselt das Bild von Insel zu Insel. Bei einigen Inseln überwiegt die Karyolyse; bei diesen Zellen ist das Cytoplasma hochgradig vacuolisiert. Bei anderen Inseln überwiegt die Kernpyknose; bei diesen Zellen ist das Cytoplasma etwas verdichtet und deutlich körnig strukturiert. Die Sekretgranula sind weitgehend geschwunden. In der peripheren Ischämiezone läßt sich bei einigen Inseln ein beginnender leukozytärer Abbau feststellen (Abb. 3a).
In dem direkt angrenzenden erhaltenen Gewebe außerhalb

der Ischämiezone lassen sich bei einem Tier acidophile Nekrosen von A-Zellen nachweisen. Bei den beiden anderen Tieren stellen sich solche Veränderungen nicht dar. Bei allen Tieren schließt sich eine schmale Zone an, in der die A-Zellen eine Schrumpfung mit Verdichtung der Granula aufweisen, während die B-Zellen nicht verändert sind. Es folgt eine breite Zone, in der die Zahl der geschrumpften A-Zellen abnimmt; jedoch lassen sich hier in den A-Zellen kleine Vacuolen nachweisen; zudem hat ein Teil dieser Zellen die Sekretgranula verloren. An den B-Zellen findet sich eine erhebliche ödematöse Auflockerung und eine ausgeprägte Vacuolisierung, die mit einer deutlichen Verminderung der Sekretgranula einhergeht. Mit wachsendem Abstand von der Ischämiezone nehmen diese Veränderungen ab. Im Pancreas duodenale sieht man noch vereinzelte leicht geschrumpfte A-Zellen, während die B-Zellen unverändert sind (Abb. 3b).

24 Stunden nach Anlegung der Ligatur sind in der zentralen und peripheren Ischämiezone die Inseln völlig nekrotisch und haben ihre Kernfärbbarkeit verloren. Auch stellen sich keine Sekretgranula mehr dar.
In dem unmittelbar an die Nekrose angrenzenden erhaltenen Gewebe lassen sich in den Inseln acidophile Nekrosen der A-Zellen nachweisen, während die B-Zellen eine geringe Verstärkung der Cytoplasma-Eosinophilie aufweisen, jedoch unauffällige Kerne besitzen. In den anschließenden Abschnitten, deren A-Zellen nach 12-stündiger Ischämie noch verklumpte Sekretgranula enthielten, haben die A-Zellen jetzt ihre Sekretgranula weitgehend verloren. Nur vereinzelt sieht man A-Zellen mit Sekretgranula,

die zudem verklumpt sind. Die B-Zellen sind in diesem Bereich nur gering vacuolisiert und mäßig degranuliert. In dem anschließenden erhaltenen Gewebe sieht man demgegenüber reichlich geschrumpfte A-Zellen mit verklumpten Sekretgranula, während die B-Zellen hochgradig vacuolisiert und weitgehend degranuliert sind. Mit zunehmender Annäherung an den Pankreasscheitel nimmt die Zahl der geschrumpften A-Zellen sowie der vacuolisierten B-Zellen ab. Gleichzeitig sieht man eine weitgehende Degranulierung der A-Zellen, während der Granulagehalt der B-Zellen gegenüber den Kontrolltieren nur gering herabgesetzt ist. Im Pancreas duodenale finden sich einzelne Inseln, bei denen sowohl die A- als auch die B-Zellen regelrecht erscheinen.

2 Tage nach Anlegung der Ligatur sind in der Ischämiezone die Inselzellen völlig nekrotisch und haben ihre Kernfärbbarkeit verloren. Zudem lassen sie sich nicht mehr von dem ebenfalls nekrotischen exkretorischen Parenchym abgrenzen. An der Infarktgrenze sind in einer schmalen Zone des erhaltenen Gewebes die B-Zellen regelrecht ausgebildet, während die A-Zellen keine Granula mehr enthalten. Es folgt eine breitere Zone, in der die B-Zellen vacuolisiert und mäßiggradig degranuliert sind und auch ein Teil der A-Zellen die Sekretgranula verloren hat. Die übrigen B-Zellen sind leicht geschrumpft und enthalten verklumpte Sekretgranula. Mit zunehmendem Abstand von dem Infarkt nimmt die Zahl der geschrumpften und degranulierten A-Zellen ab, während bei den B-Zellen die Vacuolisation zurückgeht und der Gehalt an Sekretgranula zunimmt.

3 Tage nach Anlegung der Ligatur hat sich das Bild in der Infarktzone nicht verändert. Im erhaltenen Gewebe hat sich die Vacuolisierung der B-Zellen etwas zurückgebildet. Die A-Zellen sind noch gering geschrumpft und enthalten leicht verdichtete Granula. Im Pancreas duodenale sind sie regelrecht ausgebildet.

7 Tage nach Anlegung der Ligatur ist das nekrotische exkretorische und inkretorische Parenchym bereits leukozytär demarkiert. Auch hatte sich an der Grenze des Infarktes eine Bindegewebsproliferation entwickelt. Bei 2 Tieren ist nur in der unmittelbaren Nachbarschaft des Infarktes an den Inseln eine leichte Schrumpfung der A-Zellen sowie eine geringe Vacuolisierung und Degranulierung der B-Zellen nachzuweisen, während in den weiter entfernt gelegenen Inseln die Zellen regelrecht ausgebildet sind. Bei dem 3. Tier sind die entzündlichen Veränderungen stärker ausgeprägt. Hier sieht man in einer etwas breiteren Zone leicht geschrumpfte oder degranulierte A-Zellen sowie gering vacuolisierte B-Zellen. Mit weiterer Annäherung an den Pankreasscheitel normalisiert sich das Bild jedoch rasch.

7 Wochen nach Anlegung der Ligatur ist das infarzierte Gewebe geschwunden. An der ursprünglichen Infarktgrenze hat sich ein Narbengewebe entwickelt. Im erhaltenen Gewebe sind bei 2 Tieren die Inseln regelrecht ausgebildet. Bei dem 3. Tier läßt sich in der unmittelbaren Nachbarschaft des Narbengewebes , das sich an der Infarktgrenze entwickelt hat, eine geringe Degranulierung der A-Zellen sowie Vacuolisierung und Entspeicherung der B-Zellen

nachweisen. In den weiter entfernt gelegenen Abschnitten fallen bei diesem Tier gelegentlich vacuolisierte B-Zellen auf.

Bei den Kontrolltieren lassen sich in den ersten Stunden und Tagen im Spitzenabschnitt des Pancreas lienale geschrumpfte A-Zellen nachweisen, deren Sekretgranula verklumpt sind, während die B-Zellen eine Vacuolisierung und leichte Degranulierung zeigen. Mit zunehmender Annäherung an den Pankreasscheitel nimmt die Zahl der geschrumpften A-Zellen sowie der vacuolisierten B- Zellen ab. Gleichzeitig läßt sich jedoch eine Abnahme der Granula in den A-Zellen nachweisen. Noch nach 2 Tagen sind die A-Zellen im Pankreasscheitel und im Pancreas duodenale vielfach weitgehend degranuliert. Erst nach 7 Tagen sind die Inseln im gesamten Pankreas wieder regelrecht ausgebildet.

Am exokrinen Pankreas wurden unter den gleichen Versuchsbedingungen folgende Veränderungen festgestellt (s. a. SCHMITZ-MOORMANN 1969 a-c): Im Infarktzentrum finden sich bereits nach einstündiger Ischämie beginnende Koagulations- und lytische Nekrosen. Nach 12 Stunden sind diese Nekrosen voll ausgebildet. In gleicher Weise werden die Ausführungsgänge und das Interstitium von der Nekrose erfaßt. In den folgenden Tagen wird die Nekrose leukozytär demarkiert und sequestriert. In der Infarktperipherie, in der eine relative Ischämie herrscht, kommt es zu einer hydropisch vacuolären Nekrose der Acinuszellen, die nach dreistündiger Ischämie beginnt und nach 24 Stunden voll ausgebildet ist. Die nekrotischen Acinuszellen werden durch ein Granulationsgewebe abgeräumt, das sich später in ein Narbengewebe umwandelt. Die Ausführungsgänge und das Interstitium werden in der Infarktperipherie von der Nekrose nicht erfaßt; sie bleiben vielmehr erhalten. Im nicht infarzierten Gewebe lassen die Acinuszellen nach 6 Stunden eine Dissoziation, einen Schwund der Zymogengranula und

eine Auflockerung des Ergastoplasmas erkennen. Diese Veränderungen erreichen in den ersten Tagen ihren Höhepunkt, um dann allmählich wieder abzuklingen. Auch sind sie in der Nachbarschaft des Infarktes am deutlichsten und werden mit wachsendem Abstand geringer.

Diskussion

Unsere Untersuchungen zeigen, daß beim Pankreasinfarkt sowohl in dem von der Blutzufuhr völlig abgeschnittenen als auch in dem durchbluteten Gewebe erhebliche Veränderungen an den Langerhansschen Inseln auftreten. Nach einstündiger Ischämie sind im Infarktgebiet die Kerne der A-Zellen etwas geschrumpft, während die B-Zellen leicht geschwollen und vacuolisiert erscheinen. Die α-Granula sind verklumpt, die ß-Granula nicht wesentlich vermindert.
Die ersten Nekrosen treten lichtmikroskopisch faßbar nach 3 Stunden auf, und zwar an den A-Zellen. Nach 6 Stunden sind zahlreiche Inselzellen zugrunde gegangen. Dabei weisen die A-Zellen vorwiegend eine Koagulationsnekrose auf, während die B-Zellen überwiegend einer vacuolärhydropischen Nekrose unterliegen. Nach 12 Stunden ist die Nekrose weiter fortgeschritten und die B-Zellen haben ihre Kerne vielfach bereits verloren. Demgegenüber sind die α-Granula zu diesem Zeitpunkt noch gut erhalten, während die ß-Granula bereits nach 6 Stunden nicht mehr nachweisbar sind. Nach 24 Stunden sind alle Inselzellen kernlos und heben sich auch nicht mehr von dem ebenfalls nekrotischen exkretorischen Parenchym ab. Auch die α-Granula lassen sich jetzt nicht mehr darstellen.

Im erhaltenen Parenchym treten an den A-Zellen zwei Veränderungen auf. In den infarktnahen Abschnitten kommt es zu einer Schrumpfung der A-Zellen mit einer Verklumpung der α-Granula, wie es bereits nach einstündiger Ischämie im infarzierten Gewebe zu sehen war.

Mit wachsendem Abstand von der Infarktgrenze geht diese Zellschrumpfung zurück, gleichzeitig kommt es zu einer geringen Vacuolisation sowie einer hochgradigen Entspeicherung der A-Zellen. Entfernt man sich noch weiter von der Infarktgrenze, so nehmen die -Granula allmählich wieder zu. Die Zellschrumpfung läßt sich bereits nach einstündiger Ischämie nachweisen und erreicht ihren Höhepunkt nach 24 Stunden. Die Degranulierung beginnt etwas später und erreicht ihren Höhepunkt 2 - 3 Tage nach Beginn der Ischämie. Die B-Zellen weisen im erhaltenen Gewebe eine Vacuolisierung und Degranulierung auf, die ebenfalls mit wachsendem Abstand von der Infarktgrenze abnehmen. Sie beginnen 1 - 3 Stunden nach Beginn der Ischämie, erreichen ihren Höhepunkt nach 12 - 24 Stunden und klingen in den folgenden Tagen ab, lassen sich jedoch in Infarktnähe auch noch nach 7 Tagen nachweisen.

Bei der Pankreasischämie tritt somit eine Koagulations- oder eine hydropisch-vacuoläre Nekrose der Inselzellen auf. Diese Nekroseformen sind jedoch keine Eigenart der Inselzellen, vielmehr führt eine Ischämie auch in anderen Organen zu gleichartigen Veränderungen. Am Herzen steht bei der Ischämie die Koagulationsnekrose im Vordergrund, die beim Infarkt nahezu die gesamte Ischämiezone umfaßt; jedoch stellen sich an der Peripherie auch Muskelzellen mit einer hydropisch-vacuolären Nekrose dar (BÜCHNER 1957, 1966; KLINGE 1970). Bei der Niere überwiegt an den Tubulusepithelien die hydropisch-vacuoläre Nekrose (Lit. bei THOENES 1964 und AMON 1967). Auch am exokrinen Pankreas lassen sich ähnliche Nekro-

seformen nebeneinander feststellen. So weisen bei einer permanenten Pankreasischämie etwa 1/3 der Acinuszellen eine Koagulationsnekrose und 2/3 eine lytische Nekrose auf (SCHMITZ-MOORMANN 1969 a-c). Im exokrinen und endokrinen Pankreas sieht man somit bei der Dauerischämie gleichartige Nekrosen, die jedoch ein unterschiedliches Verteilungsmuster aufweisen. Am exokrinen Pankreas läßt sich eine zentrale und periphere Infarktzone abgrenzen. Im Infarktzentrum gehen sowohl die Acini als auch die Ausführungsgänge und das Interstitium zugrunde. In der Infarktperipherie dagegen werden nur die Acinuszellen von der Nekrose erfaßt, während das Interstitium und die Ausführungsgänge erhalten bleiben (SCHMITZ-MOORMANN 1969 a-c). Demgegenüber lassen sich bei den Inseln keine Unterschiede zwischen dem Infarktzentrum und der Infarktperipherie feststellen.
Die Frage, warum bei der permanenten Ischämie die A-Zellen vorwiegend eine Koagulationsnekrose und die B-Zellen meistens eine lytische Nekrose aufweisen, läßt sich aufgrund unserer Untersuchungen nicht entscheiden. Möglicherweise spielen Unterschiede im elektronenmikroskopischen Aufbau und der Enzymausstattung dieser Zellen eine Rolle (LEVER 1960, ARVY 1962).

Die ersten Inselzellnekrosen sahen wir nach 3 Stunden und zwar an den A-Zellen. Nach 6 Stunden waren zahlreiche und nach 12 Stunden alle Inselzellen in der Infarktzone nekrotisch. Demgegenüber traten an den Acinuszellen erste Nekrosen nach einer Stunde auf und nach 6 Stunden waren alle Acinuszellen zugrunde gegangen, während die Ausführungsgangepithelien erst nach 6 - 12 Stunden von der Nekrose erfaßt wurden (SCHMITZ-MOORMANN 1969). Danach scheint die Sauerstoffmangelempfindlichkeit der Inselzellen geringer als bei den Acinuszellen und höher als bei den Ausführungsgängen zu sein.

Auffallend ist, daß auch außerhalb der Ischämiezone die Inseln, ähnlich wie das exokrine Gewebe

(SCHMITZ-MOORMANN 1969 a-c), erhebliche Veränderungen aufweisen. So zeigten die B-Zellen eine Vacuolisierung oder Degranulierung des Cytoplasmas, während sich bei den A-Zellen eine leichte Schrumpfung des Cytoplasmas mit einer Verklumpung der Granula oder einer leichten Vacuolisation mit einem Schwund der Granula nachweisen ließ. Ähnliche Veränderungen wurden an B-Zellen beim spontanen und experimentellen Diabetes mellitus beschrieben. So lassen sich sowohl beim unbehandelten jugendlichen und beim Altersdiabetes eine Degranulierung und eine vacuoläre Degeneration der B-Zellen feststellen; ebenso sieht man sie beim spontanen erworbenen Diabetes mellitus des Hundes und der Katze (MARTIUS, 1915; WEICHSELBAUM, 1911; SEYFARTH, 1920; KRAUS, 1929; WARREN, 1938; WARREN und LECOMPTE, 1952; THEODOSSIOU, 1956; WILKINSON, 1957; GEPTS, 1967; KAST, 1967). Beim Alloxan-Diabetes sind diese Veränderungen bereits 5 - 10 Minuten nach der Applikation des Pharmakons nachzuweisen. Bei anderen Beta-Cytotoxinen (Oxin, Dithizon, Dehydroascorbinsäure, Streptozotozin) treten ähnliche Veränderungen auf. Während die Degranulierung und vacuoläre Degeneration beim spontanen Diabetes unter Insulinmedikation jedoch verschwinden, also Ausdruck einer Leistungssteigerung sind (COPP und BARCLEY, 1923; BEST und Mitarb., 1942; LUKENS und DOHAN, 1942; DUFF und TORESON, 1951), bilden diese Veränderungen bei dem Beta-Cytotoxin-Diabetes ein Vorstadium der nachfolgenden Zellnekrose (DUFF, 1945; COOPERSTEIN und Mitarb., 1964; LAZAROW und Mitarb., 1965). Schließlich zeigen unsere eigenen Versuche, daß auch am ischämisch geschädigten Pankreasgewebe die B-Zellen eine Degranulierung

und eine vacuoläre Degeneration aufweisen, die im weiteren Verlauf in eine Nekrose übergeht.

Die Degranulierung und die vacuoläre hydropische Degeneration der B-Zellen können demnach sowohl Ausdruck einer gesteigerten Zelleistung wie beim Diabetes mellitus, aber auch Zeichen einer Zellschädigung wie beim beta-cytotoxischen Diabetes und bei der ischämischen Inselschädigung sein. Für die Entstehung dieser Veränderungen im nicht ischämisch geschädigten Pankreas spielen wahrscheinlich mehrere Faktoren eine Rolle. Einmal darf angenommen werden, daß aus dem Pankreasinfarkt direkt oder indirekt beta-cytotoxisch wirkende Substanzen in das erhaltene Gewebe eindiffundieren, da die Degranulation und die vacuoläre Degeneration der B-Zellen mit wachsendem Abstand von der Infarktgrenze abnehmen. Zum anderen führt aber ein Pankreasinfarkt, ähnlich wie eine Teilresektion des Pankreas, zu einer Verminderung des endokrinen Pankreasgewebes und zu einer Mehrbelastung der erhaltenen Inseln. Allerdings ist der Inselausfall nicht so ausgeprägt, daß er zu einem permanenten Diabetes mellitus führen könnte, da dazu etwa 3/4 des Pankreasgewebes verloren gehen müßten (PFEIFFER, 1969). Andererseits werden die Katzen jedoch in den ersten Tagen nach der Operation durch die Nekrose des infarzierten Pankreas stark belastet, so daß von daher ein vermehrter Insulinbedarf und eine erhöhte Insulinproduktion der restlichen Inseln zu erwarten ist. Dem entspricht, daß wir nach einer Woche an den B-Zellen des erhaltenen Pankreasgewebes keine Auffälligkeiten mehr nachweisen konnten. Die im erhaltenen Pankreas-

gewebe festgestellten Inselveränderungen sind also offenbar teils degenerativ bedingt und teils Ausdruck einer erhöhten Stoffwechselleistung dieser Zellen.

Über pathologische Veränderungen der A-Zellen liegen kaum Publikationen vor. CREUTZFELDT und Mitarb. (CREUTZFELDT und SCHMIDT, 1954; CREUTZFELDT, 1955) sahen nach Vergiftungen mit Kobaltchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Synthalin A (Dekamethylendiguanidindichlorhydrat) und Phosphor eine A-Zellschädigung, die durch eine Degranulierung und Vacuolisation bei intakten Kernen gekennzeichnet war.

Eine gleichartige Vacuolisierung und Degranulierung fanden wir in den infarktfernen A-Zellen, die mit wachsendem Abstand von der Infarktgrenze abnahmen. Auch diese Veränderungen können, ähnlich wie bei den B-Zellen, Ausdruck einer Zellschädigung, aber auch einer gesteigerten Zelleistung sein. Demgegenüber muß man die Granulaverklumpung, die sich in den infarktnah gelegenen A-Zellen, in den ersten Stunden aber auch im Infarktbereich, nachweisen ließen, als Ausdruck einer Zellschädigung auffassen. Allerdings führen schon geringe Irritationen zu dieser Veränderung, da sie sich sowohl bei den Kontrolltieren nachweisen ließ, bei denen das Pancreas lienale skelettiert wurde, die Blutversorgung aber erhalten blieb, als auch an Pankreasbiopsien gesehen wurde, die unter einer Operation (z.B. Cholecystektomie) entnommen wurden (eigene Beobachtung).

Zusammenfassung

1. In einer Verlaufsuntersuchung an Katzen wurde geprüft, welche Veränderungen an den Langerhansschen Inseln bei einer permanenten partiellen Ischämie auftreten.

2. In der Ischämiezone kommt es zu einer Inselzellnekrose, die sich nach 3 Stunden an einzelnen, nach 12 Stunden an allen Inselzellen manifestiert. An den A-Zellen tritt vorwiegend eine Koagulationsnekrose, an den B-Zellen eine hydropisch-vacuoläre Nekrose auf. Die α-Granula bleiben lange erhalten, die ß-Granula verschwinden frühzeitig.

3. Außerhalb der Ischämiezone entwickeln die A-Zellen eine leichte Schrumpfung des Cytoplasmas mit einer Verklumpung der Granula oder eine leichte Vacuolisation mit einem Schwund der Granula. An den B-Zellen kommt es zu einer Vacuolisation und zu einer Degranulierung. Diese Veränderungen erreichen in den ersten Tagen ihren Höhepunkt und klingen in der Folgezeit wieder ab.

4. Die Inselzellnekrosen beim Pankreasinfarkt entsprechen in ihrer Form und Ausbildung denjenigen, die auch an anderen Organen und auch am exokrinen Pankreas bei einer ischämischen Schädigung gesehen werden. Die im erhaltenen Pankreasgewebe auftretenden Inselveränderungen sind vermutlich teils Ausdruck einer Schädigung und teils Ausdruck einer Stoffwechselsteigerung dieser Zellen.

Literatur

AMON, H.: Studien zur funktionellen Morphologie der Niere unter normalen und anurischen Bedingungen. Habil. Schrift 1967 Mbg. .

BEST, C. H., J. CAMPBELL, R.E. HAIST and A.W. HAM: Effect of insulin and anterior pituitary extract on insulin content of pancreas and histology of islets. J. Physiol. 101: 17 - 26(1942).

BÜCHNER, F.: Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydation. In: Büchner, F., E. Letterer und F. Roulet: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. IV/2, S. 569 - 668, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1957.

BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie, 5. Aufl. 1966, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien.

COOPERSTEIN, S.J., D. WATKINS and A. LAZAROW: The effect of Alloxan on islet tissue permeability. In: The structure and metabolism of the pancreatic islets. Pergamon Press, Oxford 1964.

COPP, E. and A. BARCLEY: The restoration of hydropically degenerated cells of the pancreatic islands in dogs under insulin treatment. J. Metabol. Res., Morristown, 4: 445 - 451(1924).

CREUTZFELDT, W.: Zur Funktion der A-Zellen der Pankreasinseln, (A-Zellveränderungen bei Leberschädigung, Stress und Hypoglykämie). Klin. Wschr. 32: 819 - 820(1954).

CREUTZFELDT, W.: Synthalinhypoglykämie, A-Zellen und Glucagon. Klin. Wschr. 33: 43 - 44(1955).

CREUTZFELDT, W. und W. SCHMIDT: Über die Wirkung von Kobaldchlorid auf den Blutzucker und die Pankreasinseln bei verschiedenen Nagetieren. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 222: 487 - 512(1954).

DUFF, G.L.: The pathology of the pancreas in experimental diabetes mellitus. Amer. J. Med. Sc. 210: 381 - 397(1945).

DUFF, G.L. and W.E. TORESON: Prevention and reversal despite hyperglykämia of glycogen infiltration (hydropic degeneration) in the pancreas in Alloxan Diabetes in the rabbit. Endocrinology 48: 289 - 312(1951).

FIELD, J.B.: Factors concerned with insulin synthesis and release. Metabolism 13: 407 - 421(1964).

FOA, P.P.: Glucagon. Ergebn. der Physiol. 60: 141-219(1968).

GEPTS, W. and D. TOUSSAINT: Spontaneous Diabetes in dogs and cats: A pathological study. Diabetologia 3: 249 - 265(1967).

KAST, A.: In: Joest, E.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. Dobberstein, Pallaske und Stünzi, Bd. VI, S. 299 - 337, Verlag Parey, Berlin 1967.

KLINGE, O.: Das Verhalten des Glykogens in der Frühphase des experimentellen Herzinfarktes. Beitr. path. Anat. 140: 152 - 165(1970).

KRAUS, E.J.: Die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus. In: Henkel-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2, S. 622-727(1929).

LAZAROW, A., J.M. KINE and L.J. WELLS: Functional characterization and metabolism of islet cells.

In: On the nature and treatment of Diabetes. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam (1965).

LUKENS, F.D.W., F.C. DOHAN: Pituitary-Diabetes in cat; recovery following insulin of dietary treatment. Endocrinology 30: 175 - 202(1942).

MARTIUS, K.: Die Langerhansschen Inseln des Pankreas beim Diabetes. Frankf. Zschr. Path. 17: 276 - 320(1915).

PFEIFFER, E.F.: Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I, Lehmanns Verlag, München (1969).

SCHIEBLER, T.H. und S. SCHIESSLER: Über den Nachweis von Insulin mit den metachromatisch reagierenden Pseudoisocyaninen. Histoch. 1: 445 - 465(1959).

SCHMITZ-MOORMANN, P.: Morphologische Veränderungen bei der partiellen permanenten Ischämie des Pancreas. Verhdl. Dtsch. Ges. Pathol. 53: 262 - 268(1969 a).

SCHMITZ-MOORMANN, P.: Frühveränderungen bei der experimentellen partiellen permanenten Ischämie des Katzen-Pancreas. Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. 348: 249 - 259(1969 b).

SCHMITZ-MOORMANN, P.: Spätveränderungen bei der experimentellen partiellen permanenten Ischämie des Katzen-Pancreas. Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. 348: 260 - 268(1969 c).

SEYFARTH, C.: Neue Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln im menschlichen Pankreas und ihrer Beziehungen zum Diabetes mellitus. Gustav-Fischer Verlag (1920).

THOENES, W.: Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischämie. Zwanglose Abhandlung aus dem

Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie, Heft 15, Thieme Verlag, Stuttgart (1964).

WARREN, S.H.: The pathology of diabetes mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger, (1938).

WARREN, S.H. and P.M. LECOMPTE: The pathology of diabetes mellitus. Lea & Febiger, (1952).

WEICHSELBAUM, A.: Über die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Wien. klin. Wschr. 24: 153 - 159(1911).

WILKINSON, J.S.: Spontaneous diabetes in domestic animals. Vet. Rev. Annot. 3: 69 - 96, 4: 93 - 117(1957).

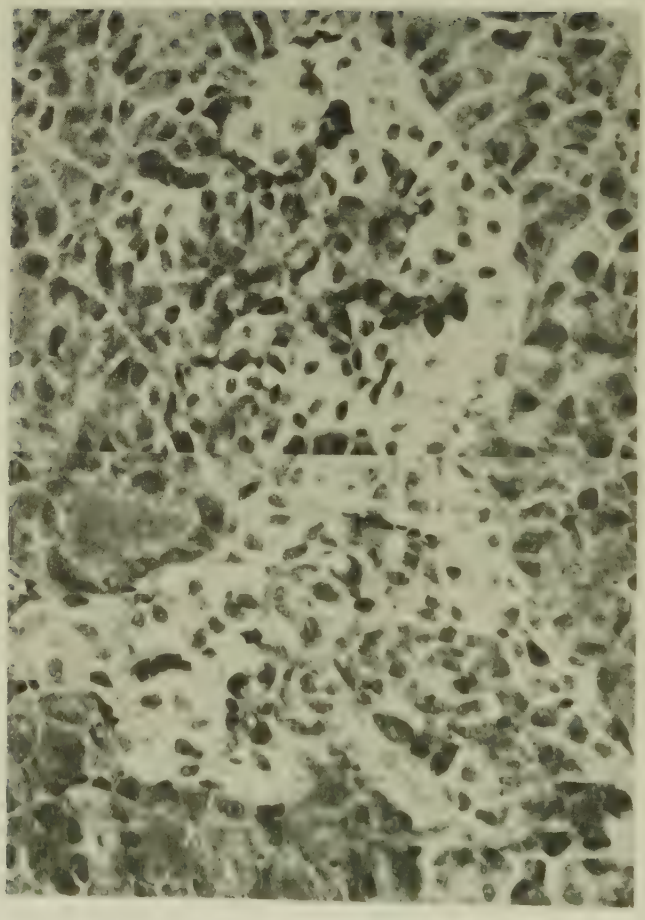
ARVY, L.: Histochemie des enzymes impliques dans la digestion, dans la serie animale. In: Handbuch der Histochemie, Band VII/2, S. 269 - 272. Hrsg.: W. Graumann und K. Neumann, Gustav-Fischer Verlag, Stuttgart, (1962).

LEVER, J.D. and M. JEACOCK: Islet cell appearances in the normal and experimental cat pancreas. Anat. Rec. 136: 233 - 240 (1960).

Publikationen

SCHMITZ-MOORMANN, P., und U. ZIMMERMANN: Veränderungen des Katzenpankreas nach unterschiedlich langer partieller Ischämie. Z. Gastroenterologie 8: 510 - 519 (1970).

SCHMITZ-MOORMANN, P., U. ZIMMERMANN und E. KREILOS: Untersuchungen zur temporären partiellen Ischämie des Katzenpankreas. Verhdl. Deutsch. Ges. Pathol. 54: 376 - 380 (1970).



a

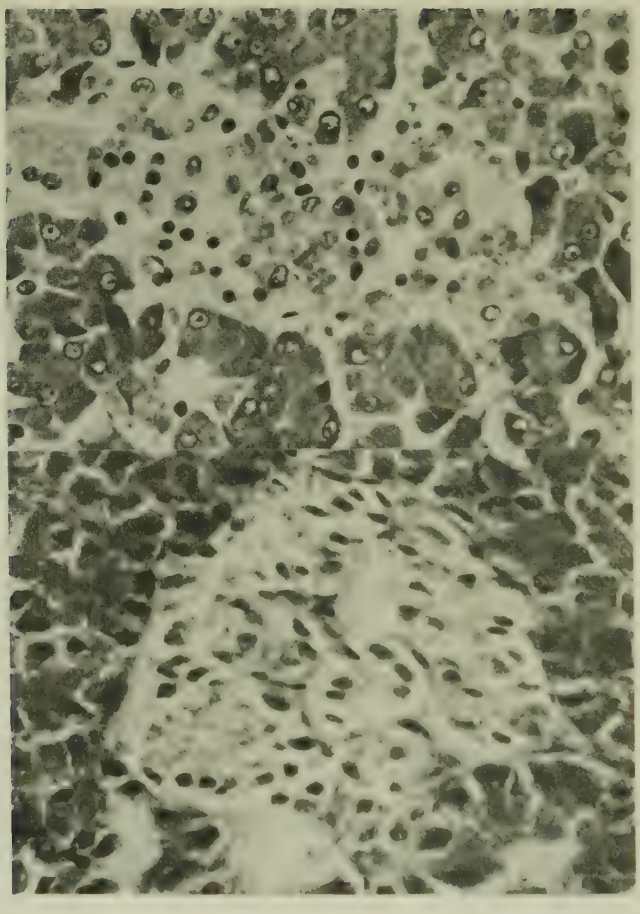
b

Ab. 1

Abb. 1: Dreistündige permanente Pankreasischämie (Chromhämatoxylin-Phloxin, 550-fach)

a) Langerhanssche Inseln in der Ischämiezone: Hydropisch-vacuoläre Schwellung der B-Zellen (in der Inselperipherie). Verklumpung der α-Granula in den A-Zellen (Inselzentrum). Koagulationsnekrosen einzelner A-Zellen (im Bild schwarz).

b) Langerhanssche Insel außerhalb der Ischämiezone: B-Zellen hydropisch-vacuolär geschwollen. A-Zellen teilweise degranuliert und gering vacuolig degeneriert, teilweise leicht geschrumpft mit Verklumpung der α-Granula.



a

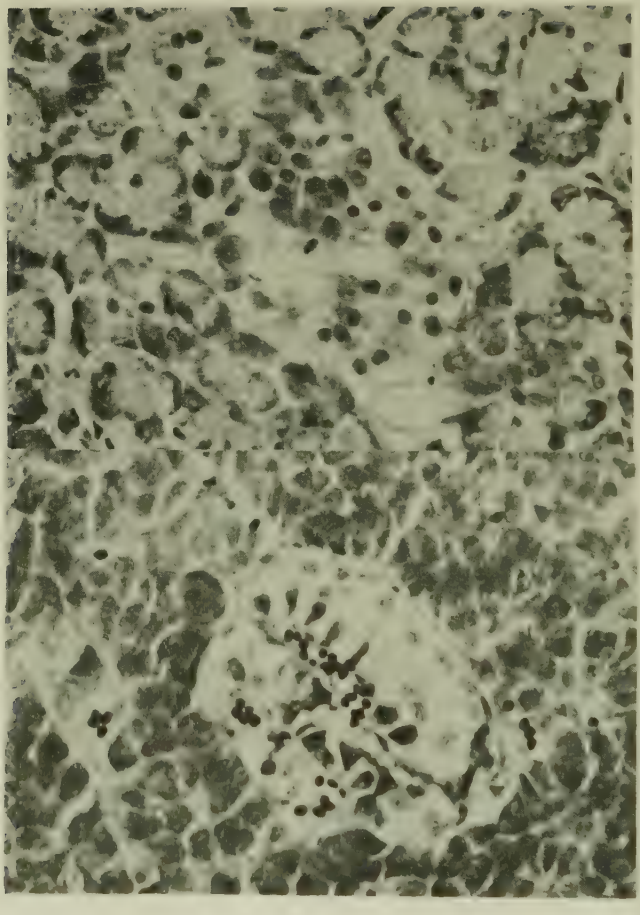
b

Ab. 2

Abb. 2: Sechsstündige permanente Pankreasischämie (Hämatoxylin-Eosin, 550-fach)

a) Langerhanssche Inseln in der Ischämiezone: Nekrose zahlreicher Inselzellen. An den A-Zellen (Inselzentrum) vorwiegend Koagulationsnekrosen, an den B-Zellen (Inselperipherie) überwiegend hydropisch-vacuoläre Nekrosen. Auch im exkretorischen Pankreas Nebeneinander von Koagulationsnekrosen und lytischen Nekrosen.

b) Langerhanssche Inseln außerhalb der Ischämiezone (infarktfern): Hydropische Schwellung und Degranulierung der A- und B-Zellen.



a

b

Ab. 3

Abb. 3: Zwölfstündige permanente Pankreasischämie (Chromhämatoxylin-Phloxin, 550-fach)

a) Langerhanssche Inseln in der Ischämiezone: Vollständige Nekrose der Inselzellen. In den A-Zellen trotz Koagulationsnekrosen noch α-Granula nachweisbar. B-Zellen vielfach bereits aufgelöst. Fortgeschrittene Nekrose des exkretorischen Parenchyms.

b) Langerhanssche Inseln außerhalb der Ischämiezone (infarktnah):
An den A-Zellen Granula verklumpt, Kerne leicht geschrumpft. B-Zellen vacuolär-hydropisch geschwollen.

Herrn Prof. Dr. P. Schmitz-Moormann danke ich für die Überlassung des Themas sowie seine freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 25. 1. 1941 wurde ich als Sohn des Landwirts Karl Zimmermann und seiner Ehefrau Luise, geb. Wilke, in Arnswalde in Pommern geboren.
Im Frühjahr 1945 flüchteten wir nach Arolsen im Kreis Waldeck. Dort besuchte ich die Volksschule und anschließend das "Christian-Rauch-Gymnasium", an dem ich 1961 die Reifeprüfung ablegte.
Während meiner Militärzeit war ich vom April 1961 bis zum Mai 1962 in Amberg in der Oberpfalz stationiert.
Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizin- und Sportstudium in Marburg und legte 1963 bzw. 1964 die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung ab. Meine Klinische Ausbildung erhielt ich in Hamburg, Innsbruck und Marburg. Im Juli 1968 bestand ich die ärztliche Prüfung an der Universität Marburg. Während der Medizinalassistentenzeit war ich 10 Monate im Pathologischen Institut, 6 Monate in der Med. Poliklinik und 4 Monate in der Chirurgischen Klinik der Universität Marburg tätig. Meine Bestallung zum Arzt erhielt ich im September 1970.
Anschließend arbeitete ich 3 Monate als Ass. Arzt am Stadt- und Kreisgesundheitsamt Marburg. Seit Februar 1971 bin ich im Psychiatrischen Krankenhaus in Marburg beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Universität Marburg: Amon, Berendes, Bommer, Braun-Falco, Brück, Büchner, Dimroth, Drawert, Exner, Gedigk, Hamm, Hensel, Hohorst, Karlson, Lang, Linneweh, Niessing, Mahr, Mattes, Mann, Martini, Petry, Poetschke, Rohen, Schiff, Schleyer, Schneider, Schmitz-Moormann, Seidel, Siess, Siegert, Spiegelberg, Straub, Vogt, Walcher, Wendt, Werner,

Universität Hamburg: Bartelheimer, Bettendorf, Budelmann, Dietel, Effenberger, Ehrengut, Franke, Gadermann, Harmsen, Hausser, Hermannsen, Heckmann, Höhne, Kracht, Krauspe, Kuhlencordt, Maaß, Malorny, Mittelstraß, Ritze, Schulz, Schuchhardt, Seelemann, Seifert, Siegert, Thies, Tiedemann, Thomsen, Zuckschwerdt,

Universität Innsbruck: Ahrer, Berger, Braunsteiner, Ganner, Halhuber, Heinz, Huber, Inama, Kirchmeier, Konrad, Konzett, Marberger, Platzgummer, Ruckensteiner, Tapfer.